

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-72644

(P2001-72644A)

(43) 公開日 平成13年3月21日 (2001.3.21)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	キーワード (参考)
C 0 7 C 59/56		C 0 7 C 59/56	4 H 0 0 6
C 0 7 B 57/00	3 4 6	C 0 7 B 57/00	3 4 6
C 0 7 C 51/487		C 0 7 C 51/487	
211/27		211/27	
// C 0 7 M 7:00			
審査請求 未請求 請求項の数7 O L (全 6 頁)			

(21) 出願番号 特願平11-251809

(22) 出願日 平成11年9月6日 (1999.9.6)

(71) 出願人 390022840  
 山川薬品工業株式会社  
 東京都中央区日本橋室町3丁目1番10号  
 田中ビル  
 (72) 発明者 野田 博文  
 東京都中央区日本橋室町3丁目1番10号  
 山川薬品工業株式会社内  
 (72) 発明者 酒井 健一  
 東京都中央区日本橋室町3丁目1番10号  
 山川薬品工業株式会社内  
 (74) 代理人 100070161  
 弁理士 須賀 総夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 光学活性な2-クロロマンデル酸の製造方法および製造の中間体

(57) 【要約】

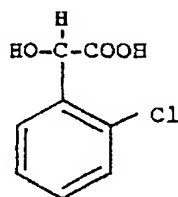
【課題】 光学活性な2-クロロマンデル酸の (R) - 体および (S) - 体どちらの対掌体でも任意に、高い光学純度のものを、工業的に有利に製造することができる方法を提供すること。

【解決手段】 光学分割剤として光学活性なN-ベンジル-1-フェニルエチルアミンを使用し、適宜の反応媒体中で反応させ、難溶性のジアステレオマー塩、とくに (R) - 体を製造する場合は (R) - 2-クロロマンデル酸・(R) - N-ベンジル-1-フェニルエチルアミンを析出させて分離し、それを酸性条件下に解塩する。

## 【特許請求の範囲】

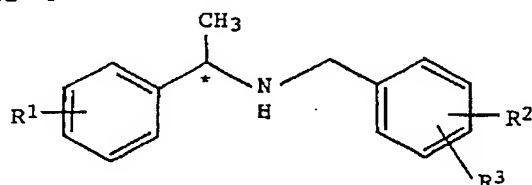
【請求項1】 光学活性な2-クロロマンデル酸を製造する方法であって、下式の(RS)-2-クロロマンデル酸

【化1】



に対し、反応媒体中で、光学分割剤として下式のアミンの光学活性体

【化2】



(式中、 $R^1$ および $R^2$ は、独立に、H、 $CH_3$ 、 $OC$  $H_3$ 、OH、Clおよび $NO_2$ から選んだ基であり、 $R^3$ は、H、 $CH_3$ 、 $OCH_3$ 、OH、Cl、Brおよび $NO_2$ から選んだ基である。\*は、不斉炭素原子の位置を示す。)を作用させてジアステレオマー塩を形成させ、一方のジアステレオマー塩を分離したのち分解して所望の光学活性な2-クロロマンデル酸を得ることからなる方法。

【請求項2】 光学分割剤として、光学活性なN-ベンジル-1-フェニルエチルアミンを使用する請求項1の製造方法。

【請求項3】 反応媒体として、水、低級アルコール、エーテル、酢酸エステル、ケトン、ニトリル、ハロゲン化炭化水素および芳香族炭化水素から選んだものを使用する請求項1の製造方法。

【請求項4】 反応媒体として酢酸イソプロピルを使用する請求項1の製造方法。

【請求項5】 (RS)-2-クロロマンデル酸1モルに対し、光学活性なN-ベンジル-1-フェニルエチルアミン0.3~1.0モルを作用させる請求項1の製造方法。

【請求項6】 反応媒体として水を使用し、(RS)-2-クロロマンデル酸1モルに対し、光学活性なN-ベンジル-1-フェニルエチルアミン0.4~0.6モルを、無機塩基0.4~0.6モルとともに作用させる請求項1の製造方法。

【請求項7】 (R)-2-クロロマンデル酸・(R)-N-ベンジル-1-フェニルエチルアミンまたは(S)-2-クロロマンデル酸・(S)-N-ベンジル-1-フェニルエチルアミンであるジアステレオマー

塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

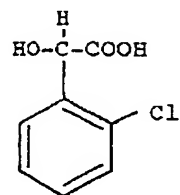
【発明の属する技術分野】本発明は、光学活性な2-クロロマンデル酸の製造方法に関する。本発明はまた、光学活性な2-クロロマンデル酸を製造する過程で中間体として得られる、新規化合物である2種のジアステレオマー塩にも関する。

【0002】

【従来の技術】下式の構造をもつ2-クロロマンデル酸は、

【0003】

【化3】



抗血小板薬である"Clopidogrel"(クロピドグレル)製造の原料として有用であり(EP281459およびUSP4847265)、また、抗真菌剤の原料でもある(特開平2-275877)。たとえばクロピドグレルの製造には、現在、ラセミ体の2-クロロマンデル酸が使用され、後の段階で光学分割が行なわれているが、光学活性な2-クロロマンデル酸(この場合はR-体が必要)の供給が可能になれば、プロセスは、もっと効率的に実施することができる。

【0004】2-クロロマンデル酸の光学活性体を製造する方法として、以前から知られているのは、エフェドリンを光学分割剤として使用し、ジアステレオマー塩を析出させる方法[A.Collet and J.Jacques, Bull. Soc. Chim. France, 3330 (1973)]である。この方法は、

(R)-2-クロロマンデル酸を得ようとする場合は分割剤として天然型の(-)-エフェドリンを使用すればよいが、(S)-2-クロロマンデル酸を得ようとする、非天然型の(+)-エフェドリンが必要である。どちらの光学活性体を製造するにしても、分割効率が悪く、操作が煩雑である上に、得られる光学活性体の純度が低いという欠点があり、工業的な実施に適する方法とはいえない。

【0005】バイオテクノロジーによる方法として、2-クロロマンデルニトリルのニトリル基を、微生物を利用して立体選択的に加水分解し、2-クロロマンデル酸とする方法[特開平5-95795]が開示された。しかし、この方法では一方の光学活性体(R)-2-クロロマンデル酸しか得られず、(S)-2-クロロマンデル酸を製造したい場合には適用できない。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、分割

剤として使用する化合物のどちらの対掌体も容易に入手することができ、したがって所望に応じて、2-クロロマンデル酸の(R)-体も(S)-体も、高い光学純度をもって得ることができる、光学活性な2-クロロマンデル酸の工業的実施に適する製造方法を提供することにある。

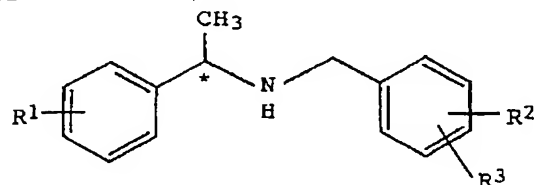
【0007】この光学活性体を製造する過程で中間体として生成するジアステレオマー塩(R)-2-クロロマンデル酸・(R)-N-ベンジル-1-フェニルエチルアミンおよび(S)-2-クロロマンデル酸・(S)-N-ベンジル-1-フェニルエチルアミンは新規な化合物であって、これらを提供することもまた、本発明の目的に含まれる。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明の光学活性な2-クロロマンデル酸の製造方法は、前記の式に示した構造を有する(RS)-2-クロロマンデル酸に対し、反応媒体中で、光学分割剤として、下式のアミンの光学活性体

【0009】

【化4】



(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、独立に、H、CH<sub>3</sub>、OC H<sub>3</sub>、OH、ClおよびNO<sub>2</sub>から選んだ基であり、R<sup>3</sup>は、H、CH<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>、OH、Cl、BrおよびNO<sub>2</sub>から選んだ基である。\*は、不斉炭素原子の位置を示す。)を作用させてジアステレオマー塩を形成させ、一方のジアステレオマー塩を分離したのち分解して所望の光学活性な2-クロロマンデル酸を得ることからなる。

【0010】

【発明の実施形態】上記の式で表される光学分割剤の例にはつぎの化合物があるが、

(R)-N-ベンジル-1-フェニルエチルアミン

(S)-N-ベンジル-1-フェニルエチルアミン

(R)-N-(4-ヒドロキシベンジル)-1-フェニルエチルアミン

(R)-N-(2-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル)-1-フェニルエチルアミン

(R)-N-ベンジル-1-(4-メチルフェニル)エチルアミン

(R)-N-ベンジル-1-(3-メトキシフェニル)エチルアミン

はじめに挙げた(R)-または(S)-N-ベンジル-1-フェニルエチルアミンが代表的なものである。

【0011】ジアステレオマー塩の形成は、もちろん適

宜の反応媒体中で行なう。反応媒体としては、ジアステレオマー塩のうちの難溶性塩が晶出しやすく、その一方で、易溶性塩およびジアステレオマー塩を形成していない2-クロロマンデル酸はよく溶解させるものから選択する。適切な反応媒体の具体例を挙げれば、次のとおりである：水、メタノール、エタノール、イソプロパノールのような低級アルコール、ジエチルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、テトラヒドロフランのようなエーテル類、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチルのような酢酸エステル類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトンのようなケトン類、アセトニトリルのようなニトリル類、塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、および、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素である。使用可能な媒体は広い範囲に及ぶが、ある種のエステル類やケトン類が好成績を与えることから、適度の極性をもった有機溶剤が適切なのである。後記する実施例にみるとおり、酢酸イソプロピルが最適な反応媒体である。媒体の使用量は光学分割の成績に影響し、また適切な使用量の範囲は、媒体によって若干異なる。

【0012】反応剤の使用割合は、(RS)-2-クロロマンデル酸の1モルに対し、前記の式で表される光学活性なアミンを0.3~1.0モル、好ましくは0.4~0.6モル作用させる。適切なモル比は、反応媒体によっても多少変動する。

【0013】反応の進め方には、とりたてて制約はない。例を挙げれば、反応媒体に原料のラセミ体を入れ、常圧で媒体の沸点以下の温度に加熱して溶解し、そこへ分割剤を添加するのが普通であるが、添加は一挙に行なってもよいし、徐々であってもよい。原料ラセミ体を反応媒体に完全に溶解させる必要はなく、一部が溶解し残りが懸濁している状態で分割剤を加えても、ジアステレオマー塩を生成させることができる。分割剤は、媒体に溶かした形で添加してもよい。

【0014】反応媒体として水を使用する場合、(RS)-2-クロロマンデル酸1モルに対し、光学活性なN-ベンジル-1-フェニルエチルアミン0.4~0.6モルを作用させ、あわせて水酸化ナトリウムのような無機塩基0.4~0.6モルを作用させ、酸を中和する形で反応を進めることが好ましい。この手法は「ポープ・アンド・ピーチイ(Pope Peachey)法」として知られ、本発明のジアステレオマー塩の生成にとっても効果的である。

【0015】ジアステレオマー塩法による光学分割の成績は、要するに、難溶性塩の溶解度と易溶性塩の溶解度との差ができるだけ大きくなるような条件を実現できるか否かによって決定される。本発明の光学分割においては、反応媒体の極性の程度とその使用量、および分割剤の種類とその使用量に関して、好適な組み合わせがあ

る。当業者は、後記する実施例のデータを参考に、必要ならば若干の実験を追加することによって、最適な条件を見つけることができるであろう。

【0016】反応混合物の滷過または遠心分離により得たジステレオマー塩を分解し、そこから(R)-または(S)-2-クロロマンデル酸を取得する解塩処理は、この塩がカルボン酸と有機アミンとの塩であることから、強い酸または塩基を作用させればよい。しかし、アルカリ条件下に解塩を行うと、せっかくできた光学活性な2-クロロマンデル酸がラセミ化するおそれがあるので、酸性条件下で解塩を行なうほうが推奨される。実際の操作は、有機溶媒と水との混合液中で、ジステレオマー塩に塩酸のような無機の強酸を作用させればよく、光学活性な2-クロロマンデル酸は有機溶媒中の溶液として得ることができる。使用する有機溶媒は、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、MTBEのような、水とあまり溶け合わないものが適当である。

【0017】2-クロロマンデル酸は水に対する溶解度が高く、その精製に、水からの再結晶を利用するのは得策でない。解塩後、上記のようにして得た有機溶媒溶液

カラム: ASTEC CHIROBIOTIC T 4.6 mm I.D. × 250 mm  
移動層: MeOH / 1% トリエチルアミン酢酸塩 (pH 4) = 20 / 80  
流量: 0.8 mL/min.  
カラム温度: 30°C  
検出器: 日本分光 UV-975 波長 267 nm

#### 【0022】[実施例1]

(R)-2-クロロマンデル酸・(R)-N-ベンジル-1-フェニルエチルアミンの製造

(RS)-2-クロロマンデル酸 3.00 g (0.016 mol) をイソプロパノール 24 mL に入れ、そこへ (R)-N-ベンジル-1-フェニルエチルアミン 2.04 g (0.010 mol) を加え (モル比 1 : 0.6)、加熱して溶解した。65°C まで徐冷し、別に用意した (R)-2-クロロマンデル酸・(R)-N-ベンジル-1-フェニルエチルアミン塩を種晶として少量加え、25°C に冷却した。析出した結晶を滷過分離し、2.44 g の (R)-2-クロロマンデル酸・(R)-N-ベンジル-1-フェニルエチルアミンの塩を得た。原料とした (RS)-2-クロロマンデル酸中の (R)-2-クロロマンデル酸に対する収率は 76.2% であり、この塩の光学純度は 95.6% de であった。

【0023】この粗製塩をイソプロパノールから再結晶して、光学純度 100% de の塩を得た。融点: 150-152°C 旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -42.8^\circ$  (c 1, EtOH)

IR KBr (cm<sup>-1</sup>): 3159, 3066, 1635, 1550, 1369, 1084

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.00$  (d, J = 6.6 Hz, 3H), 3.54 (s, 2

に、貧溶媒を加えて結晶を析出させ、粗製品を滷過分離後、適切な溶解度の有機溶媒を使用して再結晶させることにより、精製することができる。粗製品の光学純度が 95% 程度であっても、再結晶により、精製品の光学純度を 100% 近くまで高めることができる。

【0018】分割剤として用いた光学活性な N-ベンジル-1-フェニルエチルアミンは、塩酸塩となって水層中に分離される。塩酸塩に強アルカリを作用させれば遊離するので、溶媒抽出や蒸留によって精製し、再使用することができる。

【0019】難溶性ジステレオマー塩を分離した母液には、他方の光学活性な 2-クロロマンデル酸が溶存しているから、回収し、ラセミ化して光学分割の原料として再使用する。ラセミ化は、常法にしたがってアルカリを加えて加熱することにより、容易に実施できる。

#### 【0020】

【実施例】以下の実施例において、光学活性な 2-クロロマンデル酸の光学純度の測定は、HPLC を用いて、下記の条件で行なった。

#### 【0021】

H), 3.66 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.80-5.05 (br), 5.35 (s, 1H), 7.16-7.24 and 7.37-7.43 (m, 15H).

#### 【0024】[実施例2]

(R)-2-クロロマンデル酸・(R)-N-ベンジル-1-フェニルエチルアミンの製造

(RS)-2-クロロマンデル酸 5.00 g (0.027 mol) を酢酸イソプロピル 25 mL に入れ、そこへ (R)-N-ベンジル-1-フェニルエチルアミン 3.40 g (0.016 mol) を加え (モル比 1 : 0.6)、加熱して溶解した。70°C まで徐冷し、別に用意した (R)-2-クロロマンデル酸・(R)-N-ベンジル-1-フェニルエチルアミン塩を種晶として少量加え、25°C に冷却した。析出した結晶を滷過分離し、4.84 g の (R)-2-クロロマンデル酸・(R)-N-ベンジル-1-フェニルエチルアミンの塩を得た。原料とした (RS)-2-クロロマンデル酸中の (R)-2-クロロマンデル酸に対する収率は 90.4% であり、この塩の光学純度は 99.0% de であった。

#### 【0025】[実施例3]

(R)-2-クロロマンデル酸・(R)-N-ベンジル-1-フェニルエチルアミンの製造

(RS)-2-クロロマンデル酸 5.00 g (0.027 mol) を水 100 mL に入れ、そこへ (R)-N-ベン

ジル-1-フェニルエチルアミン2.83g (0.013mol、モル比1:0.5)と30%水酸化ナトリウム水溶液1.79g (0.014mol)とをあわせて加え、80℃に加熱して溶解した。種晶を加えることなく25℃まで冷却し、析出した結晶をろ過分離して、4.22gの(R)-2-クロロマンデル酸・(R)-N-ベンジル-1-フェニルエチルアミンの塩を得た。原料とした(RS)-2-クロロマンデル酸中の(R)-2-クロロマンデル酸に対する収率は78.8%、この塩の光学純度は84.6%deであった。

【0026】[実施例4および5]

(R)-2-クロロマンデル酸・(R)-N-ベンジル

表 1

No.	反応媒体	媒体の量	分割剤 モル比	NaOH モル比	収率 %	光学純度 %de	分割効率 E%
3	水	20	0.5	0.5	78.8	84.6	66.7
4	水	5	0.5	0.5	93.8	75.0	70.4
5	水	5	0.6	0.4	105.2	48.6	49.2

【0029】[実施例6~27]

(R)-2-クロロマンデル酸・(R)-N-ベンジル-1-フェニルエチルアミンの製造

反応媒体を種々の有機溶媒から選び、媒体の量および分割剤の量を変化させて実施例2を繰り返した。得られた

表 2

No.	反応媒体	媒体の量	分割剤 モル比	収率 %	光学純度 %de	分割効率 E%
6	メタノール	1.33	0.6	4.2	96.2	4.0
7	メタノール	1.33	0.7	89.2	85.4	76.2
8	メタノール	1.33	0.8	59.4	80.2	47.6
9	エタノール	3	0.7	74.4	95.3	70.9
10	イソプロパノール	8	0.5	66.6	96.7	64.4
11	イソプロパノール	8	0.6	76.2	95.6	72.8
12	イソプロパノール	8	0.7	84.6	76.0	64.3
13	イソプロパノール	8	0.8	129.0	24.6	31.7
14	酢酸イソプロピル	7	0.5	74.6	98.7	73.6
15	酢酸イソプロピル	7	0.6	89.0	98.6	87.8
16	酢酸イソプロピル	7	0.7	115.4	67.1	77.4
17	酢酸イソプロピル	5	0.6	90.4	99.0	89.5
18	酢酸 n-ブチル	5	0.6	79.8	96.4	76.9
19	MIBK	5	0.6	73.4	97.2	71.3
20	アセトニトリル	5	0.6	57.2	96.0	54.9
21	MTBE	6	0.45	61.8	92.3	57.0
22	MTBE	6	0.5	73.4	93.1	68.3
23	MTBE	6	0.55	74.4	91.4	68.0
24	MTBE	6	0.6	100.0	51.1	51.1
25	テトラヒドロフラン	5	0.5	72.2	98.3	71.0
26	テトラヒドロフラン	5	0.6	78.8	98.3	77.5
27	1,2-ジクロロエタン	5	0.6	37.0	98.8	36.6
28	トルエン	5	0.6	103.6	18.0	18.6
29	トルエン	10	1.0	96.4	70.8	68.3

-1-フェニルエチルアミンの製造

実施例3と同じ操作を、水を反応媒体とし、反応媒体、分割剤、水酸化ナトリウムの量を変化させて繰り返した。得られたジオステレオマー塩の収率、光学純度および分割効率を、実施例3の結果とともに、下の表1に示す。

【0027】表1において、「媒体の量」は、原料ラセミ体1gに対して使用した水のmL数である。収率は、原料として使用した(RS)-2-クロロマンデル酸の半量に対する値である。分割効率は、 $E(\%) = (\text{収率}) \times (\text{光学純度}) / 100$ として定義される。

【0028】

ジオステレオマー塩の収率、光学純度および分割効率

を、下の表に示す。対比に便宜のように、実施例1および2のデータも、あわせて表2に記載した。

【0030】

MIBK: メチルイソブチルケトン

MTBE: メチルtert-ブチルエーテル

【0031】[実施例28]

(S)-2-クロロマンデル酸・(S)-N-ベンジル-1-フェニルエチルアミンの製造

種晶として(S)-2-クロロマンデル酸・(S)-N-ベンジル-1-フェニルエチルアミン塩を少量加えたほかは、実施例1と同様に処理し、(S)-2-クロロマンデル酸・(S)-N-ベンジル-1-フェニルエチルアミンの塩2.16gを得た。原料とした(RS)-2-クロロマンデル酸中の(R)-2-クロロマンデル酸に対する収率は77.6%であり、この塩の光学純度は95.7%deであった。

【0032】この粗製塩をイソプロパノールから再結晶して、光学純度100%deの塩を得た。融点: 151-152℃ 旋光度:  $[\alpha]_D^{20} +42.4^\circ$  (c 1, EtOH)

【0033】[実施例29]

(R)-2-クロロマンデル酸の製造

実施例2で得たジアステレオマー塩である(R)-2-クロロマンデル酸・(R)-N-ベンジル-1-フェニルエチルアミンの塩に、水45mLと濃塩酸2.53g (0.024mol) とを加えて溶解することによって解

塩し、溶液をエーテルで抽出した。抽出液からエーテルを蒸発させて濃縮し、そこへトルエンを加えた。析出した結晶をろ過分離して、2.05gの(R)-2-クロロマンデル酸を得た。

収率90.0% 光学純度100%ee。

【0034】[実施例30]

(S)-2-クロロマンデル酸の製造

実施例28で製造したジアステレオマー塩である(S)-2-クロロマンデル酸・(S)-N-ベンジル-1-フェニルエチルアミンに対して、実施例29に記載したところと同じ解塩処理を行なって、1.94gの(S)-2-クロロマンデル酸を得た。

収率90.3% 光学純度100%ee。

【0035】

【発明の効果】本発明の製造方法に従えば、光学活性な2-クロロマンデル酸を、(R)-体/(S)-体のどちらの対掌体も、所望に応じて製造することができる。この方法は高収率で光学活性体を与え、分割効率が高いから、工業的に有利に実施できる。高い光学純度をもった光学活性2-クロロマンデル酸を、低いコストで提供することが可能である。

フロントページの続き

(72)発明者 村上 尚道

東京都中央区日本橋室町3丁目1番10号  
山川薬品工業株式会社内

Fターム(参考) 4H006 AA01 AA02 AB24 ABS4 AC83

AD15 AD17 BA51 BB11 BB12

BB14 BB15 BB16 BB17 BB21

BB25 BB31 BC34 BM30 BM71

BS10 FE73 FE75

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-072644

(43)Date of publication of application : 21.03.2001

(51)Int.Cl.

C07C 59/56

C07B 57/00

C07C 51/487

C07C211/27

// C07M 7:00

(21)Application number : 11-251809 (71)Applicant : YAMAKAWA  
YAKUHI KOGYO  
KK

(22)Date of filing : 06.09.1999 (72)Inventor : NODA HIROBUMI  
SAKAI KENICHI  
MURAKAMI  
NAOMICHI

### (54) PRODUCTION OF OPTICALLY ACTIVE 2-CHLOROMANDELIC ACID AND PRODUCTION INTERMEDIATE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain an optically active 2-chloromandelic acid in high yield by reacting RS-chloromandelic acid with an optically active isomer of an amine as an optical resolution agent in a reaction medium to obtain a diastereomer salt, separating a diastereomer salt and decomposing the separated salt.

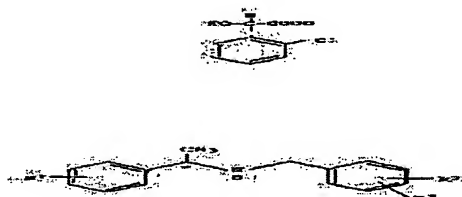


I



II

SOLUTION: The objective compound is produced by reacting (A) (RS)-2-chloromandelic acid with (B) an optically active isomer of an amine of formula II (R1 and R2 are each H, CH3, NO2 or the like; the atom marked with \* is an asymmetric



carbon atom), e.g. an optically active N-benzyl-1-phenylethylamine as an optical resolution agent in (C) a reaction medium such as water or a lower alcohol to obtain a diastereomer salt such as (R)-2-chloromandelic acid.(R)-N-benzyl-1-phenylethylamine and (S)-2-chloromandelic acid.(S)-N-benzyl-1-phenylethylamine, separating one of the diastereomer salts and decomposing the separated salt. The amount of the component C is preferably 0.3-1.0 mol based on 1 mol of the component A.

---

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office



\* NOTICES \*

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

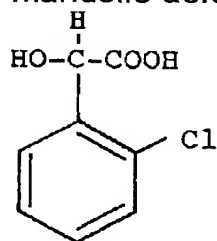
---

CLAIMS

---

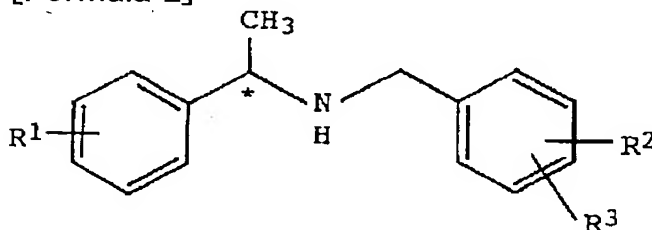
[Claim(s)]

[Claim 1] It is the method of manufacturing optical activity 2-chloro mandelic acid, and is bottom-type (RS)-2-chloro mandelic acid. [Formula 1]



It is alike, receives and is the optically active substance of the amine of a bottom type as an optical-resolution agent in reaction data medium.

[Formula 2]



(R1 and R2 are the radicals chosen from H, CH3, OCH3, OH, Cl, and NO2 independently among a formula, and R3 is the radical chosen from H, CH3, OCH3, OH, Cl, Br, and NO2.) \* The location of an asymmetric carbon atom is shown. How to consist of making it act, making diastereomeric salt form, decomposing, after separating one diastereomeric salt, and obtaining 2-chloro mandelic acid [ optical activity / request ].

[Claim 2] A manufacture method of claim 1 which uses optical activity N-benzyl-1-phenyl ethylamine as an optical-resolution agent.

[Claim 3] A manufacture method of claim 1 which uses what was chosen from water, lower alcohol, the ether, acetic ester, a ketone, nitril,

halogenated hydrocarbon, and aromatic hydrocarbon as reaction data medium.

[Claim 4] A manufacture method of claim 1 which uses isopropyl acetate as reaction data medium.

[Claim 5] (RS) A manufacture method of claim 1 on which 0.3–1.0 mols of optical activity N-benzyl-1-phenyl ethylamines are made to act to one mol of -2-chloro mandelic acid.

[Claim 6] A manufacture method of claim 1 on which use water as reaction data medium, and 0.4–0.6 mols of optical activity N-benzyl-1-phenyl ethylamines are made to act with 0.4–0.6 mols of inorganic bases to one mol of (RS)-2-chloro mandelic acid.

[Claim 7] (R) -2- chloro mandelic acid and (R)-N-benzyl-1-phenyl ethylamine or (S)-2- diastereomeric salt which is chloro mandelic acid and (S)-N-benzyl-1-phenyl ethylamine.

---

[Translation done.]

\* NOTICES \*

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

---

DETAILED DESCRIPTION

---

[Detailed Description of the Invention]

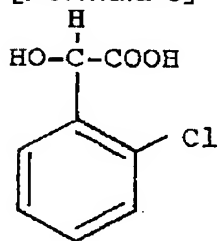
[0001]

[The technical field to which invention belongs] This invention relates to the manufacture method of optical activity 2-chloro mandelic acid. This invention relates also to two sorts of diastereomeric salt which is obtained as intermediate field in the process in which optical activity 2-chloro mandelic acid is manufactured again and which is new molecular entities.

[0002]

[Description of the Prior Art] 2-chloro mandelic acid with the structure of a bottom type, [0003]

[Formula 3]



It is useful as a raw material of the "Clopidogrel" (KUROI dog rel) manufacture which is platelet inhibitor (EP281459 and USP4847265), and is also the raw material of an antifungal (JP,2-275877,A). For example, although 2-chloro mandelic acid of racemic modification is used for manufacture of KUROI dog rel and optical resolution is carried out to it in the next phase now, if supply of optical activity 2-chloro mandelic acid (in this case, R-object necessity) is attained, a process can be carried out more efficiently.

[0004] Method [A. which being known from before uses [. ] ephedrine as an optical-resolution agent as a method of manufacturing the optically active substance of 2-chloro mandelic acid, and deposits diastereomeric salt They

are Collet and J.Jacques, Bull.Soc.Chim.France, and 3330] (1973). When it is going to obtain (R)-2-chloro mandelic acid, (-)-ephedrine of a natural mold should just be used for it as a division agent, but if it is going to obtain (S)-2-chloro mandelic acid, (+)-ephedrine of a non-natural mold is required for this method. Even if it manufactures which optically active substance, it is bad, and the top where actuation is complicated has the defect that the purity of the optically active substance obtained is low, and division effectiveness cannot say it as the method that it is suitable at industrial operation.

[0005] As a method by biotechnology, the nitrile group of 2-chloromandelic acid was stereoselectively hydrolyzed using the microorganism, and the method [JP,5-95795,A] of using as 2-chloro mandelic acid was indicated. However, by this method, only one (optically-active-substance R)-2-chloro mandelic acid is obtained, and it cannot apply to manufacture (S)-2-chloro mandelic acid.

[0006]

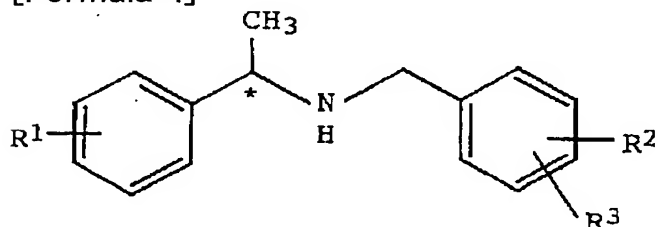
[Problem(s) to be Solved by the Invention] The purpose of this invention is to offer the manufacture method that both of the antipodes of the compound used as a division agent can come to hand easily, therefore (R)-object of 2-chloro mandelic acid and (S)-object can be acquired with high optical purity according to a request and are suitable for industrial operation of optical activity 2-chloro mandelic acid.

[0007] Diastereomeric salt (R)-2 generated as intermediate field in the process in which this optically active substance is manufactured - Chloro mandelic acid and (R)-N-benzyl-1-phenyl ethylamine and (S)-2 - Chloro mandelic acid and (S)-N-benzyl-1-phenyl ethylamine is a new compound, and offering these is also included in the purpose of this invention.

[0008]

[Means for Solving the Problem] A manufacture method [ optical activity / this invention ] of 2-chloro mandelic acid is the optically active substance of an amine of a bottom type as an optical-resolution agent in reaction data medium to (RS)-2-chloro mandelic acid which has structure shown in the aforementioned formula. [0009]

[Formula 4]



(R1 and R2 are the radicals chosen from H, CH3, OCH3, OH, Cl, and NO2 independently among a formula, and R3 is the radical chosen from H, CH3,

OCH<sub>3</sub>, OH, Cl, Br, and NO<sub>2</sub>.) \* The location of an asymmetric carbon atom is shown. It consists of making it act, making diastereomeric salt form, decomposing, after separating one diastereomeric salt, and obtaining 2-chloro mandelic acid [ optical activity / request ].

[0010]

[Embodiment of the Invention] Although there is the following compound in the example of an optical-resolution agent expressed with the above-mentioned formula (R) -N-benzyl-1-phenyl ethylamine (S) -N-benzyl-1-phenyl ethylamine (R) -N- (4-hydroxybenzyl)-1-phenyl ethylamine 1-phenyl-ethylamine (R)-N-benzyl-1(R)- (R) -N-(2-hydroxy-3-methoxybenzyl)- [ which was mentioned at the beginning of - (4-methylphenyl) (ethylamine R)-N-benzyl-1-(3-methoxyphenyl) ethylamine ] Or (S)-N-benzyl-1-phenyl ethylamine is typical.

[0011] Formation of diastereomeric salt is performed in natural proper reaction data medium. As reaction data medium, it is easy to crystallize the poorly soluble salt of the diastereomeric salt, and it is one of these and 2-chloro mandelic acid which does not form a soluble salt and diastereomeric salt is chosen from what is dissolved well. :water, the methanol which will be as follows if the example of suitable reaction data medium is given, Lower alcohol like ethanol and isopropanol, diethylether, Methyl tert-butyl ether, ether like a tetrahydrofuran, Methyl acetate, ethyl acetate, isopropyl acetate, and the acetic ester like butyl acetate The ketones like an acetone, a methyl ethyl ketone, and methyl isobutyl ketone It is aromatic hydrocarbon, such as halogenated hydrocarbon, such as nitril like an acetonitrile, a methylene chloride, chloroform, and 1,2-dichloroethane, and benzene, toluene, and a xylene. It seems that the organic solvent which had moderate polarity from a certain kind of ester and ketones giving good results is suitable although usable data medium reaches a large range. Isopropyl acetate is optimal reaction data medium as seen in the example which carries out a postscript. The amount of data medium used influences the results of optical resolution, and the range of the suitable amount used changes a little with data medium.

[0012] The operating rate of a reaction agent makes 0.3-1.0 mols of 0.4-0.6 mols of optical activity amines expressed with the aforementioned formula act preferably to one mol of (RS)-2-chloro mandelic acid. A suitable mole ratio is somewhat changed also by reaction data medium.

[0013] There is no constraint in how to advance a reaction particularly. Although racemic modification of a raw material is put into reaction data medium, it heats and dissolves in the temperature below the boiling point of data medium by ordinary pressure and a division agent is usually added there if an example is given, addition may be performed at once and it may be gradual. Diastereomeric salt can be made to generate even if it adds a

division agent in the condition that did not need to dissolve raw material racemic modification in reaction data medium completely, the part dissolved, and the remainder has suspended. A division agent may be added in the form melted to data medium.

[0014] When using water as reaction data medium, it is desirable to advance a reaction in the form which make 0.4–0.6 mols of optical activity N-benzyl-1-phenyl ethylamines act, and unite, and 0.4–0.6 mols of inorganic bases like a sodium hydroxide are made to act to one mol of (RS)-2-chloro mandelic acid, and neutralizes an acid. this technique -- " -- Pope -- and -- PICHII (Pope Peachey) -- law -- " -- \*\*\*\*\* -- it is known and is effective also for generation of the diastereomeric salt of this invention.

[0015] The results of the optical resolution by the diastereomeric salt method are determined by whether conditions to which the difference of the solubility of a poorly soluble salt and the solubility of a soluble salt becomes as large as possible in short are realizable. In the optical resolution of this invention, there is a suitable combination about the class and the amount of the polar degree and the amount of reaction data medium used, and the division agent used. If this contractor is required for reference in the data of the example which carries out a postscript, he will be able to find the optimal conditions by adding some experiment.

[0016] The diastereomeric salt obtained according to filtration or centrifugal separation of a reaction mixture is disassembled, and the demineralization processing which acquires (R)- or (S)-2-chloro mandelic acid from there should just make a strong acid or a strong base act from this salt being a salt of a carboxylic acid and an organic amine. However, since there is a possibility that optical activity 2-chloro mandelic acid made with much trouble may carry out racemization when it demineralizes under an alkali condition, the way which demineralizes under acid conditions is recommended. Optical activity 2-chloro mandelic acid can be obtained as a solution in an organic solvent that actual actuation should just make inorganic strong acid like a hydrochloric acid act on diastereomeric salt in the mixed liquor of an organic solvent and water. A thing like diethylether, diisopropyl ether, and MTBE which seldom melts into water is suitable for the organic solvent to be used.

[0017] 2-chloro mandelic acid has the high solubility to water, and a best policy does not use recrystallization from water for the purification. It can refine by adding a poor solvent to the organic solvent solution obtained as mentioned above, depositing a crystal in it, and making it recrystallize a crude material after filtration separation after demineralization using the organic solvent of suitable solubility. Even if the optical purity of a crude material is about 95%, recrystallization can raise the optical purity of a refined material to about 100%.

[0018] The optical activity N-benzyl-1-phenyl ethylamine used as a division agent serves as a hydrochloride, and is separated all over a water layer. Since it will separate if a strong base is made to act on a hydrochloride, a reuse can be refined and carried out by solvent extraction or distillation.

[0019] Since 2-chloro mandelic acid [ optical activity / another side ] is dissolved, it collects, racemization is carried out to the mother liquor which separated poorly soluble diastereomeric salt, and a reuse is carried out to it as a raw material of optical resolution. Racemization can be easily carried out by adding and heating alkali according to a conventional method.

[0020]

[Example] In the following examples, measurement of the optical activity optical purity of 2-chloro mandelic acid was performed on condition that the following using HPLC.

[0021]

Column: ASTEC CHIROBIOTIC T 4.6mm I.D.x250mm Moving bed: MeOH / 1% triethylamine acetate (pH4) = 20/80 Flow rate: 0.8mL/min. Column temperature: 30 degrees C Detector: Jasco UV-975 Wavelength of 267nm

[0022] [Example 1]

(R) -2 - 3.00g (0.016 mols) of (Manufacture RS)-2-chloro mandelic acid of chloro mandelic acid and (R)-N-benzyl-1-phenyl ethylamine was put into isopropanol 24mL, and (R)-N-benzyl-1-phenyl ethylamine 2.04g (0.010 mols) was added there (mole ratio 1:0.6), and it heated, and dissolved. the (R)-2-chloro which was annealed and was independently prepared to 65 degrees C -- the mandelic acid and (R)-N-benzyl-1-phenyl ethylamine salt was cooled at little \*\*\*\* and 25 degrees C as seed crystal. Filtration separation of the depositing crystal is carried out, and it is (R)-2 [ 2.44g ]. - The salt of chloro mandelic acid and (R)-N-benzyl-1-phenyl ethylamine was obtained. The yield to the (R)-2-chloro mandelic acid in the (RS)-2-chloro mandelic acid used as the raw material was 76.2%, and the optical purity of this salt was de 95.6%.

[0023] This crude salt was \*\*\*\*\*ed from isopropanol and the salt of de was obtained 100% of optical purity. Melting point: 150 to 152 degree C Angle-of-rotation:[alpha] D 20-42.80 (c 1, EtOH)

IR KBr (cm<sup>-1</sup>) : 3159, 3066, 1635, 1550, 1369, 10841 H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>):delta=1.00 (d, J= 6.6Hz, 3H), 3.54 (s, 2H) and 3.66 (q, J= 6.6Hz, 1H), 3.80-5.05 (br), 5.35 (s, 1H), 7.16-7.24 and 7.37-7.43 (m, 15H)

[0024] [Example 2]

(R) -2 - 5.00g (0.027 mols) of (Manufacture RS)-2-chloro mandelic acid of chloro mandelic acid and (R)-N-benzyl-1-phenyl ethylamine was put into isopropyl acetate 25mL, and (R)-N-benzyl-1-phenyl ethylamine 3.40g (0.016 mols) was added there (mole ratio 1:0.6), and it heated, and dissolved. the (R)-2-chloro which was annealed and was independently prepared to 70

degrees C -- the mandelic acid and (R)-N-benzyl-1-phenyl ethylamine salt was cooled at little \*\*\*\* and 25 degrees C as seed crystal. Filtration separation of the depositing crystal is carried out, and it is (R)-2 [ 4.84g ]. - The salt of chloro mandelic acid and (R)-N-benzyl-1-phenyl ethylamine was obtained. The yield to the (R)-2-chloro mandelic acid in the (RS)-2-chloro mandelic acid used as the raw material was 90.4%, and the optical purity of this salt was de 99.0%.

[0025] [Example 3]

(R) -2 - 5.00g (0.027 mols) of (Manufacture RS)-2-chloro mandelic acid of chloro mandelic acid and (R)-N-benzyl-1-phenyl ethylamine was put into water 100mL, and 1.79g (0.014 mols) of sodium-hydroxide aqueous solutions was set by (R)-N-benzyl-1-phenyl ethylamine 2.83g (0.013 mols, mole ratio 1:0.5) 30% there, and, in addition, it heated and dissolved in 80 degrees C there. It cools to 25 degrees C, filtration separation of the depositing crystal is carried out, without adding seed crystal, and it is (R)-2 [ 4.22g ]. - The salt of chloro mandelic acid and (R)-N-benzyl-1-phenyl ethylamine was obtained. The optical purity of this salt of the yield to the (R)-2-chloro mandelic acid in the (RS)-2-chloro mandelic acid used as the raw material was de 84.6% 78.8%.

[0026] [Examples 4 and 5]

(R) -2 - Water was used as reaction data medium for the same actuation as the manufacture example 3 of chloro mandelic acid and (R)-N-benzyl-1-phenyl ethylamine, and the amount of reaction data medium, a division agent, and a sodium hydroxide was changed, and was repeated. The yield, optical purity, and division effectiveness of the obtained JIOSUTEREOMA salt are shown in the lower table 1 with the result of an example 3.

[0027] In a table 1, "the amount of data medium" is the mL number of the water used to 1g of raw material racemic modification. Yield is a value over the moiety of the (RS)-2-chloro mandelic acid used as a raw material. Division effectiveness is defined as  $E(\%) = (\text{yield}) \times (\text{optical purity}) / 100$ .

[0028]

Table 1No. Reaction Data medium Division agent NaOH 0.5 93.8 75.0 70.45 water \*\* Rate Optical purity Division effectiveness Data medium Amount Mole ratio Mole-ratio % %de E % 3 Water 20 0.5 0.5 78.8 84.6 66.74 Water 5 0.5 5 0.6 0.4 105.2 48.6 49.2 [0029] [Examples 6-27]

(R) -2 - Manufacture reaction data medium of chloro mandelic acid and (R)-N-benzyl-1-phenyl ethylamine was chosen from various organic solvents, the amount of data medium and the amount of a division agent were changed, and the example 2 was repeated. The yield, optical purity, and division effectiveness of the obtained JIOSUTEREOMA salt are shown in a lower table. The data of examples 1 and 2 was also set and was indicated to



a table 2 so that it might be expedient to contrast.

[0030]

Table 2No. Reaction data medium Amount of data medium Division agent \*\*  
Rate Optical purity Division effectiveness A mole ratio % % de E % 6  
Methanol 1.33 0.6 4.2 96.2 4.07 Methanol 1.33 0.7 89.2 85.4 76.28 Methanol  
1.33 0.8 59.4 80.2 47.69 Ethanol 3 0.7 74.4 95.3 70.910 isopropanol 8 0.5  
66.696.7 64.41 Isopropanol 8 0.6 76.2 95.672.811 Isopropanol 80.7 84.6 76.0  
64.312 Isopropanol 8 0.8 129.0 24.6 31.713 isopropyl acetate 7 0.5 74.6 98.7  
73.614 isopropyl acetate 7 0.6 89.098.6 87.815 Isopropyl acetate 7 0.7 115.4  
67.1 77.42 Isopropyl acetate 50.6 90.4 99.0 89.516 Acetic acid n-butyl  
50.679.8 96.4 76.917 MIBK 50.6 73.4 97.2 71.318 Acetonitrile 5 0.6 57.296.0  
54.919 MTBE 60.45 61.8 92.3 57.020 MTBE 6 0.5 73.4 93.1 68.321 MTBE 6  
0.55 74.4 91.4 68.022 MTBE 6 0.6 100.0 51.1 51.123 tetrahydrofuran 5 0.5  
72.2 98.3 71.024 tetrahydrofuran 5 0.6 78.8 98.377.525 1,2-dichloroethane 5  
0.6 37.0 98.8 36.626 toluene 5 0.6 103.6 18.0 18.627 Toluene 10 1.0 96.4 70.8  
68.3MIBK:methyl isobutyl ketone MTBE: Methyl tert-butyl ether [0031]

[Example 28]

(S) -2 - Little \*\*\*\*\* etc. processes a (S)-2-chloro mandelic acid and  
(S)-N-benzyl-1-phenyl ethylamine salt like an example 1 as manufacture  
seed crystal of chloro mandelic acid and (S)-N-benzyl-1-phenyl ethylamine,  
and it is (S)-2. - 2.16g of salts of chloro mandelic acid and  
(S)-N-benzyl-1-phenyl ethylamine was obtained. The yield to the  
(R)-2-chloro mandelic acid in the (RS)-2-chloro mandelic acid used as the  
raw material was 77.6%, and the optical purity of this salt was de 95.7%.

[0032] This crude salt was \*\*\*\*\*ed from isopropanol and the salt of de  
was obtained 100% of optical purity. Melting point: 151 to 152 degree C  
Angle-of-rotation:[alpha] D 20+42.40 (c 1, EtOH)

[0033] [Example 29]

(R) (R)-2 which is the diastereomeric salt obtained in the manufacture  
example 2 of -2-chloro mandelic acid - It demineralized by adding water  
45mL and 2.53g (0.024 mols) of concentrated hydrochloric acid to the salt of  
chloro mandelic acid and (R)-N-benzyl-1-phenyl ethylamine, and dissolving  
in it, and the ether extracted the solution. The ether was evaporated from  
the extract, it condensed and toluene was added there. Filtration separation  
of the depositing crystal was carried out, and 2.05g (R)-2-chloro mandelic  
acid was obtained.

90.0% of yield Optical-purity 100%ee.

[0034] [Example 30]

(S) (S)-2 which is the diastereomeric salt manufactured in the manufacture  
example 28 of -2-chloro mandelic acid - The same demineralization  
processing as the place indicated in the example 29 was performed to  
chloro mandelic acid and (S)-N-benzyl-1-phenyl ethylamine, and 1.94g

(S)-2-chloro mandelic acid was obtained.

90.3% of yield Optical-purity 100%ee.

[0035]

[Effect of the Invention] If the manufacture method of this invention is followed, both of the antipodes, (R)-object / (S)-object, can manufacture optical activity 2-chloro mandelic acid according to a request. This method gives the optically active substance by high yield, and since division effectiveness is high, it can carry it out advantageously industrially. It is possible to offer optical-activity 2-chloro mandelic acid with high optical purity at low cost.

---

[Translation done.]